

File: JPAB

Dec 17, 1985

PUB-NO: JP360255797A

DOCUMENT-IDENTIFIER: JP 60255797 A

TITLE: METHOD OF SELECTIVE DEPROTECTION OF PROTECTING GROUP OF ACETAL GROUP

PUBN-DATE: December 17, 1985

INVENTOR-INFORMATION:

NAME

COUNTRY

SHIBAZAKI, MASAKATSU

OGAWA, YUJI

US-CL-CURRENT: 556/449

INT-CL (IPC): C07F 7/18; C07B 61/00; C07C 177/00; C07D 205/08

ABSTRACT:

PURPOSE: To deprotect selectively only a protecting group of acetal type, by heat-treating a compound containing a protecting group of acetal type and a protecting group of silyl ether type in the molecule.

CONSTITUTION: A compound (e.g., 1-tetrahydropyranyloxy-10-t-butyldimethylsilyloxydecane, etc.) containing one or more protecting group of acetal type (e.g., tetrahydropyranyl group, etc.) and a protecting group of silyl ether type (e.g., t-butyldimethylsilyl group, etc. in the molecule is heated preferably in a solvent (e.g., toluene, etc.) at 100~250°C, to give a compound (e.g., 1-t-butyldimethylsilyloxy-10-decanol, etc.) wherein the protecting group of acetal type is selectively deprotected.

COPYRIGHT: (C)1985,JPO&Japio

BEST AVAILABLE COPY

File: DWPI

Dec 17, 1985

DERWENT-ACC-NO: 1986-033342
DERWENT-WEEK: 198605
COPYRIGHT 2004 DERWENT INFORMATION LTD

TITLE: Protective group selective removal - by heating cpd. with acetal and silyl gps. to remove acetal gp.

PRIORITY-DATA: 1984JP-0108607 (May 30, 1984)

PATENT-FAMILY:

PUB-NO	PUB-DATE	LANGUAGE	PAGES	MAIN-IPC
<input type="checkbox"/> JP 60255797 A	December 17, 1985		006	
<input type="checkbox"/> JP 91004558 B	January 23, 1991		000	

INT-CL (IPC): C07B 61/00; C07C 177/00; C07D 205/08; C07F 7/18

ABSTRACTED-PUB-NO: JP 60255797A
BASIC-ABSTRACT:

Cpd. which has more than one kind of acetal type protective radical and silyl type protective radical in molecule is heated and acetal type protective radical is selectively removed.

Acetal type protective radical used is e.g. tetrahydropyranyl, 1-ethoxyethyl, methoxymethyl, methylthiomethyl, benzyloxymethyl, t-butoxymethyl, 2-methoxyethoxymethyl, 2,2,2-trichloroethoxymethyl, bis(2-chloroethoxy)methyl, 2-(trimethylsilyl)ethoxymethyl, 3-bromotetrahydropyranyl, tetrahydrothiopyranyl, 4-methoxy-tetrahydropyranyl, tetrahydrofuranlyl, 1-methyl-1-methoxyethyl.

Silylether type protective radical is e.g. t-butyldimethylsilyl triethylsilyl, tribenzylsilyl, (triphenylmethyl)dimethylsilyl, t-butyldiphenylsilyl, methyl-diisopropylsilyl, methyl-di-t-butylsilyl, triphenylsilyl, trimethylsilyl.

Heat treatment is necessary and pref. reaction temp. is 100-250 deg.C. This reaction is pref. in organic solvents e.g. benzene, toluene, xylene, hexane, acetonitrile, t-butyl alcohol, t-amyl alcohol.

USE - For protection of acetal radical.

⑤ 日本国特許庁 (J P)

⑩ 特許出願公開

⑨ 公開特許公報 (A) 昭60-255797

⑪ Int. Cl.

識別記号

庁内整理番号

⑫ 公開 昭和60年(1985)12月17日

C 07 F 7/18
// C 07 B 61/00
C 07 C 177/00
C 07 D 205/08

7118-4H
7188-4H
7419-4H
7242-4C

審査請求 未請求 発明の数 1 (全6頁)

⑬ 発明の名称 アセタール型保護基の選択的脱保護法

⑭ 特 願 昭59-108607

⑮ 出 願 昭59(1984)5月30日

⑯ 発 明 者 柴 崎 正 勝 三鷹市下通2-11-2

⑰ 発 明 者 小 川 裕 司 相模原市南台1-9-1

⑱ 出 願 人 財団法人 相模中央化学研究所 東京都千代田区丸の内1丁目4番5号

要 旨

1. 発明の名称

アセタール型保護基の選択的脱保護法

2. 特許請求の範囲

(1) 分子内に一種以上のアセタール型保護基及びシリルエーテル型保護基を持つ化合物を加熱処理することからなる、アセタール型保護基の選択的脱保護法。

(2) 100〜200℃で加熱処理することからなる、特許請求の範囲(1)項に記載の方法。

3. 発明の詳細な説明

本発明はアセタール型保護基の選択的脱保護法に関する。更に詳しくは、本発明は分子内に一種以上のアセタール型保護基及びシリルエーテル型保護基を有する化合物を加熱処理することにより、アセタール型保護基のみを選択的に脱保護する方法に関する。アセタール型保護基は炭酸塩〜炭酸

という緩やかな条件で脱保護が行なえ、プロモスタグランジンや抗生物質の合成に水酸基等の保護基として採用されている。一方、近年シリルエーテル型保護基もシリルエーテルの生成が容易である点と脱保護が簡単であるという点でアセタール型保護基と同様プロモスタグランジンや抗生物質の合成において水酸基等の保護基として多用されるに至っている。シリルエーテル³¹型保護基も苛性一様な条件下に脱保護が出来る点でアセタール型保護基と同様の機能を有している。しかし、当然、両者が存在する場合は苛性条件下では選択的脱保護の目的は達成されない。しかしながら、1-ブチルジメチルシリル基の如きシリルエーテル型保護基はテトラヒドロピリミジン³²の如きアセタール型保護基を脱したままでの、フッ素イオンによる選択的脱保護が行なえ、水酸基等の保護基としての有用性を増している。この逆の反応性すなわち、1-ブチルジメチルシリル基を脱したままでのテ

テトラヒドロピラニル基の選択的脱保護が可能になると、合成化学上二つの保護基の組合せの幅が飛躍的に広がることが予想される。又、1-ブチルジメチルシリル基の如きシリルエーテル型保護基の欠点として近傍にアルコキシドアニオンが存在すると転位を起してしまうことが知られている (Y. Torisawa, M. Shibasaki and S. Ikegami, *Tetrahedron Letters*, 1965 (1979))。

このことは、プロスタグランジン合成において1位水酸基のみを移動体酸塩条件下他の保護基を脱保護する場合、重要な問題となる。すなわち上記目的を達成するためには、1位水酸基はシリルエーテルで保護しておくことが必要であるが、コーリー法を用いるプロスタグランジン合成では、 α -鎖導入時にシリル基の転位が生じてしまい合成効率をばなだしく落としてしまつた。これと相反して1位水酸基をテトラヒドロピラニル基の

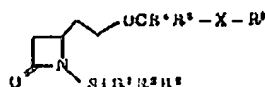
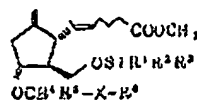
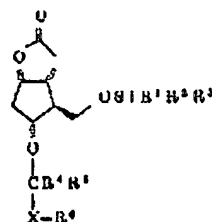
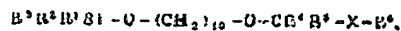
如きアセタール型保護基で保護しておくことと上述の α -鎖導入反応は定量的に進行する。前掲のことからシリルエーテル存在下でのアセタール型保護基の選択的脱保護が切迫される所以である。

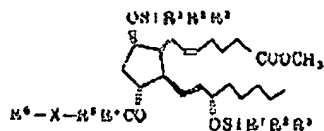
このような点を背景に最近アセタール型保護基を選択的に脱保護する方法が見出された (Yuji Ugawa and Masakatsu Shibasaki, *Tetrahedron Letters*, 25, 663 (1984))。しかしながら近年注目されているPOD₃を合成する際、アルキルアルミニウムハライドで攻撃しアセタール型保護基を脱保護することは困難であった。

本発明者等は更に汎用性のあるアセタール型保護基の選択的脱保護法を開発すべく検討した結果本発明を見出し完成した。

本発明のアセタール型保護基としては、例えばテトラヒドロピラニル基、1-エトキシエチル基、メトキシメチル基、メチルチオメチル基、ベンジルオキシメチル基、1-ブトキシメチル基、2-

メトキシエトキシメチル基、2,2-トリクロロエトキシメチル基、ビス(2-クロロエトキシ)メチル基、2-(トリメチルシリル)エトキシメチル基、3-ブromoテトラヒドロピラニル基、テトラヒドロチオピラニル基、1-メトキシ-テトラヒドロピラニル基、テトラヒドロフラン基、1-メチル-1-メトキシエチル基等を例示でき、シリルエーテル型保護基としては1-ブチルジメチルシリル基、トリエチルシリル基、トリベンジルシリル基、(トリフェニルメチル)ジメチルシリル基、1-ブチル-ジフェニルシリル基、メチルジイソプロピルシリル基、メチルジ-*i*-ブチルシリル基、トリフェニルシリル基、トリメチルシリル基等を例示することができる。とりわけこれらの保護基を有する化合物としては例えば下記の化合物を挙げる事ができる。





(式中、R¹、R²及びR³はアルキル基又はアリール基であり、R⁴及びR⁵は水素原子、アルキル基、R⁶はアルキル基であり、R⁴又はR⁵とR⁶は一体となりボリノテン環を形成することもある。Xは酸素原子又はイオウ原子である。)

本発明の選択的脱離反応を行うには、加熱処理することが必要である。加熱処理温度は100～250℃の範囲が目的物が収率よく得られる点で好ましい。

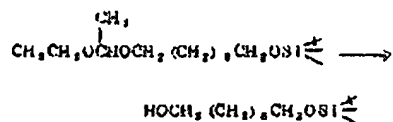
本発明は溶液中で行なうことが望ましくベンゼン、トルエン、キシレンの如き溶媒酸化水素、ヘキサン、アセトニトリル、1-ブチルアルコール

1-1-ブチルジメチルシリルオキシ-10-デカノール (21.2g, 82.5g) を得た。

NMR δ (ppm) ; 3.40~3.70 (4H), 1.10~1.65 (17H), 0.90 (9H, s), 0.05 (6H, s)。

IR (neat) ; 3400, 2980, 2900, 1470, 1260, 1102, 840, 780cm⁻¹。

実施例 2



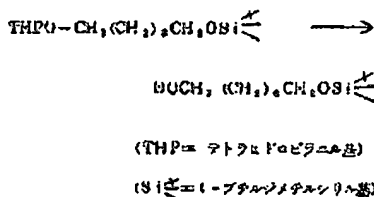
1-(1-エトキシ)-2-エトキシ-10-1-ブチルジメチルシリルオキシデカノール (35.4g, 0.10mmol) をヘキサン (0.9ml) に溶解し、溶液を室温で20時間加熱した。溶液を室温で20時間加熱した。溶液を室温で20時間加熱した。溶液を室温で20時間加熱した。

実施例 3

ル、1-ブチルアルコール等を溶媒として好適に使用することができる。

以下、実施例及び参考例により本発明を更に詳細に説明する。

実施例 1



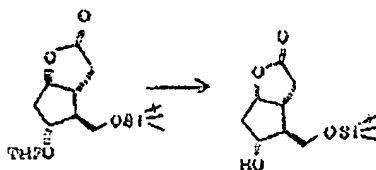
1-テトラヒドロピランオキシ-10-1-ブチルジメチルシリルオキシデカノール (29.8g, 0.08mmol) をトルエン (0.5ml) に溶解し、溶液を室温で20時間加熱した。溶液を室温で20時間加熱した。溶液を室温で20時間加熱した。溶液を室温で20時間加熱した。

(ヘキサン/エーテル=1/1) で精製後、1-ブチルジメチルシリルオキシ-10-デカノール (25.3g, 85.5g) を得た。

NMR δ (ppm) ; 3.40~3.70 (4H), 1.10~1.65 (17H), 0.90 (9H, s), 0.05 (6H, s)。

IR (neat) ; 3400, 2980, 2900, 1470, 1260, 1102, 840, 780cm⁻¹。

実施例 3



(2-オキサ-3-オキソ-6-エチン-1-

ブチルジメチルシリルオキシノール-7-エンド-
 -テトラヒドロピリコルオキシシクロ (3.3.0)
 オクタン) (108 mg, 0.30 mmol) をアセトニ
 トリル (0.5 ml) に溶解し、封管中180℃で20
 時間加熱した。反応を留置後、残留物をシリカゲ
 ルカラムクロマトグラフィーで精製し、(2-オ
 キサ-3-オキソ-6-エチノ-1-ブチルジメ
 テルシリルオキシメチル-7-エンド-ヒドロキ
 シシクロ (3.3.0) オクタン) (75.0 mg, 90
 %) を得た。

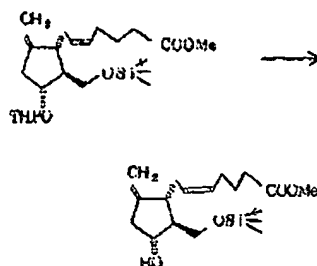
NMR δ (ppm) ; 4.90 (1H, m), 4.15 (1H,
 ABq), 3.65 (2H, dd), 0.90
 (9H, s), 0.05 (6H, s).
 IR (neat) ; 3460, 2950, 2780,
 1730 cm^{-1} .

精製し 2-(6-メトキシカルボニル-2-エ-
 ヘキセニル)-3-エチノ-1-ブチルジメチル
 シリルオキシメチル-4-エンド-ヒドロキシ-
 1-シクロペンタリジン (141 mg, 92%) を得
 た。

NMR δ (ppm) ; 5.40 (2H), 4.80~4.95
 (2H), 3.30~4.20 (4H), 3.65
 (3H, s), 0.90 (9H, s), 0.10
 (6H, s).
 IR (neat) ; 3450, 2950, 2780, 1745,
 1730 (sh.) cm^{-1} .
 Mass m/z (%) ; 325 (23), 233 (32),
 201 (40), 183 (22), 159
 (27), 75 (100).
 MS: m/z ; 326.1832 (M^+ -67).
 M^+ -67 = $C_{11}H_{20}O_2Si$
 326.1833-

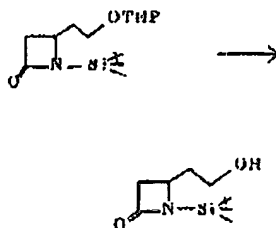
特開昭63-255787 (4)

実施例 4



2-(6-メトキシカルボニル-2-エ-ヘキ
 セニル)-3-エチノ-1-ブチルジメチルシ
 リルオキシメチル-4-エンド-テトラヒドロピ
 コルオキシ-1-シクロペンタリジン (18.9 mg,
 0.04 mmol) を1-ブチルアルコール (0.5 ml)
 に溶解し、封管中180℃で20時間加熱した。
 反応を留置後、残留物をシリカゲルカラムクロ
 マトグラフィー (ヘキサン/エーテル 1/1) で

実施例 5



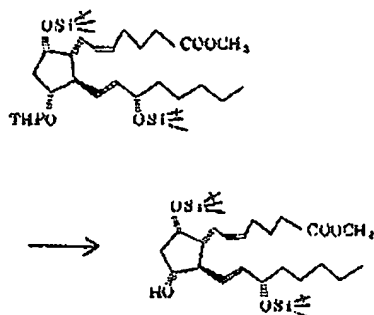
4-(2-テトラヒドロピリコルオキシニアル)
 -アゼチン-2-オン (26.4 mg, 0.084 mmol)
 を1-ブチルアルコール (0.5 ml) に溶解し、封
 管中180℃で20時間加熱した。反応を留置後、
 残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー
 (メチレンクロリド/アセトン 4/1) により
 精製し、4-(2-ヒドロキシ-エチル)-アゼ
 チン-2-オン (13.8 mg, 71%) を結晶化後

特開60-255797 (6)

状物質として得た。

NMR δ (ppm) ; 0.20 (s, 6H) 0.98 (s, 9H),
1.80~2.28 (m, 2H), 2.69 (dd,
J=15, 5Hz, 1H), 3.20 (dd, J=15, 5Hz, 1H), 3.74 (t, J=7Hz, 2H), 3.80~4.35 (m, 2H).
IR (neat) ; 3410, 1718 cm^{-1} .

実施例 6

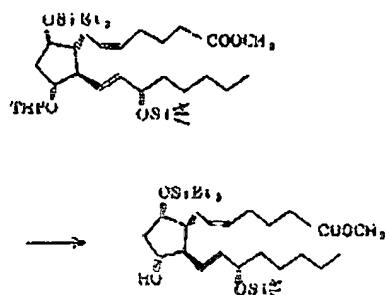


316 (11), 318 (34), 263
(14), 241 (16), 215 (14),
201 (10), 73 (100).

MS ; 539, 3593 (M^+ -57)
 M^+ -57 = $C_{28}H_{45}O_2Si_2$
539, 3586

$[\alpha]_D^{25}$; +16.5° (c=1.76 $CHCl_3$)

実施例 7



9α, 15α-ジ-1-ブチルジメチルシリル
オキシ-11α-テトラヒドロピラニルオキシ-
ロステ-ン-5-トランス-13-ジエン酸メ
チルエステル (235mg, 0.346mmol) を無水トル
エン (2.5g) に溶解し、炭酸水素ナトリウム
で30時間加熱した。炭酸を除去し、シリカ
ゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し (ヘ
キサン/エーテル=5/1)、9α, 15α-ジ
-1-ブチルジメチルシリルオキシ-11α-ヒ
ドロキシプロステ-ン-5-トランス-13-
ジエン酸メチルエステル (135mg, 56%) を無
色無臭の結晶として得た。

NMR δ (ppm) ; 5.20~5.70 (4H), 4.25
(1H), 3.65~4.20 (1H), 3.65 (3H, s), 0.90 (21H).

IR (neat) ; 3500, 1750 cm^{-1} .

MS m/z (%) ; 540 (16), 539 (36), 447
(10), 408 (10), 407 (3).

9α-トリメチルシリルオキシ-11α-テ
トラヒドロピラニルオキシ-15α-1-ブチルジ
メチルシリルオキシプロステ-ン-5-トラン
ス-13-ジエン酸メチルエステル (200mg,
0.294mmol) を無水トルエン (2.1g) に溶解し、
炭酸水素ナトリウムで20時間加熱した。
炭酸を除去し、シリカゲルカラムクロマトグ
ラフィーにより精製し (ヘキサン/エーテル=5/1)
9α-トリメチルシリルオキシ-11α-ヒド
ロキシ-15α-1-ブチルジメチルシリルオキシ
プロステ-ン-5-トランス-13-ジエン酸
メチルエステル (421mg, 69%) を無色無臭の
結晶として得た。

NMR δ (ppm) ; 5.20~5.70 (4H), 4.25
(1H), 3.65~4.15 (1H), 3.65
(3H, s), 0.80~1.00 (21H),
0.40~0.80 (6H).

IR ; 3505, 1747 cm^{-1} .

符 60-255797(5)

MS m/z (相对强度) ; 340 (13), 339 (89),
407 (31), 316 (12), 315
(35), 215 (15), 73 (100).

特許出願人

財団法人 旭機中央化学研究所



**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.